Aus der chem. Abt. des physiologischen Instituts
der Universität München

Über die Natur und den Abbau der Pyrimidinderivate der Nukleinsäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Sperber

aus Ballertshofen

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1938

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Professor Dr. A. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung: 22. XII. 37

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre
im Verlag Carl Nieft, Bleicherode a. H., erschienen

Dem Andenken

meiner lieben Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548311_0021

Über die Natur der Pyrimidinderivate.

Die Pyrimidinderivate haben als Bausteine der Nukleinsäuren eine weite Verbreitung. Man darf ihre Anwesenheit überall da annehmen, wo kernhaltige, entwicklungsfähige Zellen vorhanden sind. Als ihre Muttersubstanz kann man das Pyrimidin annehmen.

$$C_4H_4N_2 = \begin{matrix} N = CH \\ | \quad | \\ HC \quad CH \\ | \quad | \\ N - CH \end{matrix} = \text{Pyrimidin}$$

Die aus den Nukleinsäuren erhaltenen Pyrimidinderivate sind: Cytosin, Uracil, Thymin und Methylcytosin.

Das Cytosin

wurde von Kossel und Steudel (52) 1894 aus Thymusnukleinsäure erstmalig isoliert. Es wurde weiterhin gewonnen aus Störsperma (53), aus Heringstestikeln (56), aus Hefenukleinsäure (57), aus Milznukleinsäure (66), aus Pankreasnukleinsäure (67), aus Lebernukleinsäure (68), aus der Milchdrüse (70), aus der Nukleinsäure des Darmes (35), der Niere (71), der Spermatozoen des Hamo (34), aus den Eiern des Schellfisches (72), aus den Spermatozoen des Maifisches (73), aus menschlicher Plazenta (47), aus Böden (86), aus erhitzten Böden (85), aus Torf (10), aus dem Gehirn (92), aus dem Mycel von Aspergillus niger (94), aus Tuberkelbazillen (44), aus den Plasmodien von Fuligo varians (64), aus den Extraktivstoffen von Oktopus oktopodia (48), aus Timotheegrasbakterien (21), aus Diphtheriebazillen (22), aus Saképreßkuchen und Bierhefe (76), aus der Nukleinsäure des Reisembryos (77), aus den Nukleoproteiden von Erbsenkeimen (45), aus dem Herzen und aus der quergestreiften Muskulatur des Hundes (84), aus den Nukleinsäuren maligner menschlicher und tierischer Tumoren (49).

Das Cytosin kristallisiert (52) bei langsamer Abscheidung in zentimeterlangen, rechtwinkligen Tafeln, deren Ecken oft abgestumpft sind. Es schmilzt (95) bei 320—325°. Das Cytosin hat basische Eigenschaften (52). Es ist in heißem Wasser leicht löslich und fällt beim Erkalten aus. Es ist schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Die Kristalle enthalten Kristallwasser, das bei 100° entweicht.

Die Base bildet gut kristallisierende Salze. Das Sulfat kristallisiert in Nadeln, das Chlorhydrat erscheint in Prismen und ist leicht löslich. Ferner wurde das Nitrat, Chlorplatinat und das Golddoppelsalz leicht kristallisierend erhalten. Bemerkenswert ist das Verhalten des Cytosins zu Jodwismutkalium. Dieses Reagens erzeugt selbst in einer sehr verdünnten, angesäuerten Lösung der Base einen ziegelroten, kristallinischen Niederschlag. Fügt man zu einer Lösung der Base oder eines ihrer Salze Silbernitrat, so entsteht ein Niederschlag, der sich auf Zusatz eines Tropfens Ammoniak vermehrt, auf Zusatz von mehr Ammoniak sich allmählich verringert. Erhitzt man die ammoniakalische Flüssigkeit zum Sieden, so löst sich der Niederschlag auf und erscheint beim Abkühlen in kristallinischem Zustand wieder. Das Cytosin bildet ein sehr schwer lösliches Pikrat, welches sich auf Zusatz einer wässerigen Lösung von Natriumpikrat zu der verdünnten Lösung eines Cytosinsalzes in gelben Nadeln abscheidet.

Die Konstitution des Cytosins wurde von Kossel und Steudel (58) erforscht. Die Base hat die Zusammensetzung des 2 . oxy . 6 . aminopyrimidins:

$$C_4H_5N_3O = \begin{array}{l} N = C \,.\, NH_2 \\ \;\;\text{'}\qquad\;\text{'} \\ OC \qquad CH \\ \;\;\text{'}\qquad\;\text{''} \\ HN - CH \end{array}$$

Die Konstitution wurde von Wheeler und Johnson (95) durch die Synthese bestätigt.

Der Nachweis erfolgt nach Wheeler und Johnson (96) mit Bromwasser. Die Ausführung des Nachweises siehe bei Uracil.

Die Darstellung des Cytosins aus Nukleinsäuren geschieht nach Kutscher (61) in folgender Weise:

Die Nukleinsäure wird mit Schwefelsäure unter Druck gespalten, die Schwefelsäure durch Baryt entfernt und das Ammoniak ausgetrieben. Dann fällt man bei schwach salpetersaurer Reaktion der Flüssigkeit mit Silbernitrat eine Fraktion I, die hauptsächlich aus Huminsubstanzen besteht und verworfen werden kann. Das Filtrat von Fraktion I wird nach Zugabe genügender Silbernitratmengen mit Baryt gesättigt. Die jetzt entstehende Silberfällung (Fällung II), die hauptsächlich Cytosin, Thymin und Uracil enthält, kann durch Schwefelwasserstoff bei Gegenwart von Schwefelsäure zersetzt und nach Entfernung des Schwefelsilbers mit Phosphorwolframsäure aus-

gefällt werden. Aus der Phosphorwolframsäurefällung läßt sich nach deren Zersetzung durch Baryt das Cytosin als freie Base gewinnen.

Das Cytosin wird durch salpetrige Säure (55) in Uracil übergeführt.

Das Uracil

wurde im Jahre 1900 von Ascoli (1) im Kossel'schen Laboratorium aus Hefenukleinsäure zum ersten Mal gewonnen. In der Folge wurde es erhalten: bei der Autolyse des Pankreas (65), bei der Selbstverdauung der Darmwand (62), aus Triticonukleinsäure (82), aus Thymusnukleinsäure und Heringssperma (54), aus Milznukleinsäure (67), aus Lebernukleinsäure (68), aus Pankreasnukleoproteid (74), bei der Selbstverdauung der Thymusdrüse (38), der Milz (39), aus den Eiern des Schellfisches (72), aus Secale (25), aus Hefenukleinsäure (40), aus Torf (10), aus dem Gehirn (92), aus den Plasmodien von Fuligo varians (64), aus Timotheegrasbakterien (21), aus Diphtheriebazillen (22), aus Saképreßkuchen und Bierhefe (76), aus dem Herzen und der quergestreiften Muskulatur des Hundes (84). Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Uracil in den meisten der oben aufgezählten Fälle erst sekundär entstanden ist (42).

Das Uracil kristallisiert (27) in farblosen, feinen meist zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nädelchen, die bei gegen 335° schmelzen. Die Substanz ist in heißem Wasser leicht, in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich (1). Sie ist fast unlöslich in Alkohol und Äther, leicht löslich in Ammoniak. Uracil bildet keine Verbindung mit Salzsäure noch mit Salpetersäure. Aus wässeriger Lösung wird es durch Quecksilbernitrat niedergeschlagen.

Die Konstitutionsformel des Uracils wurde aufgestellt von Steudel (88). Sie wurde durch die Synthese bestätigt von E. Fischer und Roeder (27).

$$C_4H_4N_2O_2 = \begin{matrix} HN-CO \\ | \quad | \\ OC \quad CH \\ | \quad || \\ HN-CH \end{matrix} = 2.6.\text{Dioxypyrimidin.}$$

Der Nachweis erfolgt nach Wheeler und Johnson (96) mit Bromwasser wie beim Cytosin. Versetzt man die Uracillösung mit Bromwasser bis zur bleibenden Trübung und setzt hierauf überschüssiges Barytwasser hinzu, so entsteht fast augenblicklich ein purpurfarbener oder violetter Niederschlag bzw. bei stärkerer Verdünnung eine entsprechende Färbung. Diese Reaktion, die auch das Cytosin gibt, beruht darauf, daß erst Dibromoxyhydrouracil und dann aus ihm durch das Barythydrat erst Isodialur- und darauf Dialursäure entstehen, welche beide die Färbung geben.

Die Darstellung des Uracils erfolgt nach Osborne und Harris (82). Triticonukleinsäure wird im Autoklaven 2 Stunden bei

150—160° mit 20 %iger Schwefelsäure gekocht. Es bleibt dabei eine bedeutende schwarze Masse ungelöster Substanz zurück, die mit heißem Wasser behandelt und gründlich gewaschen wird. Filtrat und Waschwasser wird dann auf einen Gehalt von 5 % Schwefelsäure gebracht und mit Phosphorwolframsäure vollkommen ausgefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Natronlauge gelöst, wieder mit einem Überschuß von Schwefelsäure bis zu 5 % der Flüssigkeit gefällt und etwas Phosphorwolframsäure hinzugefügt. Der jetzt erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und Filtrat und Waschwasser mit zuerst erhaltenem vereinigt. Die Flüssigkeit wird von Phosphorwolframsäure durch Barythydrat befreit und das vom Niederschlag ablaufende Filtrat vom Baryt durch einen kleinen Überschuß von Schwefelsäure. Das Filtrat wird mit einem Überschuß von Silbernitrat versetzt und Ammoniak hinzugefügt, um die freie Säure zu binden. Der entstandene voluminöse weiße Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das Silbersulfid entfernt und die Lösung zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird in wenig heißem Wasser gelöst. Beim langsamen Abkühlen scheidet sich das Uracil in kristallisierter Form aus.

Das Thymin

wurde zum ersten Mal im Jahre 1893 von Kossel und Steudel (53) als gut kristallisiertes Zersetzungsprodukt der Thymusnukleinsäure erhalten. Dieselben erhielten es dann aus Hefe- und Milznukleinsäure (51). Es wurde ferner gewonnen: aus Lachssperma (79), aus Störsperma (50), aus Heringstestikeln (28), bei der Selbstverdauung der Thymusdrüse (60), der Darmwand (62), als Spaltungsprodukt der Lebernukleinsäure (68), des Nukleoproteids des Pankreas (74) durch Autolyse von Stierhoden (80), aus der Nukleinsäure der Milchdrüse (70), des Darmes (35), der Niere (71), der Spermatozoen des Hamo (34), des Maifisches (73), aus menschlicher Plazenta (47), aus Muskeln (83), aus dem Gehirn (92), aus Tuberkelbazillen (44), aus den Plasmodien von Fuligo varians (64), aus der Nukleinsäure des Diphtheriebazillus (22), aus den Nukleoproteiden von Erbsenkeimen (45), aus den Nukleinsäuren maligner menschlicher und tierischer Tumoren (49), aus der Guanylsäure von Krebsgewebe (97), aus dem Hydrolysat der Sporen von Aspidium filix mas (46).

Das Thymin kristallisiert (28) in kleinen sternförmig oder dendritisch gruppierten Blättchen, selten in kurzen Nadeln. Es sintert (26) bei 318°, schmilzt bei gegen 321° und sublimiert. Die Kristalle sind (51) in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht löslich. Sie lösen sich leicht in Alkohol und sind in Äther sehr wenig löslich. Das Thymin zeigt weder deutlich sauren noch basischen Charakter. Beim Versetzen einer wässerigen Thyminlösung mit Quecksilbernitrat bildet sich ein voluminöser Niederschlag. Quecksilberchlorid erzeugt für sich keinen, jedoch bei Zusatz von Natron bis zu

schwach basischer Reaktion einen weißen Niederschlag. Silbernitrat fällt eine Thyminlösung nicht, jedoch nach Zusatz von einer äußerst geringen Menge von Ammoniak gallertige, durchsichtige Fällung, welche das Thymin enthält und bei weiterem Zusatz von Ammoniak wieder vollständig verschwindet. Eine Thyminlösung in Wasser entfärbt Bromwasser.

Die Konstitution des Thymins wurde als die des 2.6.Dioxy.5.methylpyrimidins 1901 festgestellt von Steudel (88). Sie wurde durch die Synthese (26) bestätigt von E. Fischer und Roeder.

$$C_5H_6N_2O_2 = \begin{matrix} HN-CO \\ | \quad | \\ OC \quad C\cdot CH_3 \\ | \quad || \\ HN-CH \end{matrix} = 2.6.\text{dioxy}.5.\text{methylpyrimidin}.$$

Nachgewiesen wird das Thymin durch folgende Reaktion von Baudisch und Johnson (8): Die Lösung von Thymin in Wasser wird mit Natriumbicarbonat und Eisensulfat versetzt und mit Luft geschüttelt. Das Filtrat wird durch Erwärmen konzentriert, wobei Acetol ($CH_3.CO.CH_2OH$), Harnstoff und Brenztraubensäure gebildet werden. Das Acetol wird mit o — Aminobenzaldehyd, welches fluoreszierendes 3.Oxychinaldin gibt, nachgewiesen. Zum Nachweis des Harnstoffes dient Xanthydrol und zu dem der Brenztraubensäure die Indigoprobe mit o—Nitrobenzaldehyd. Die Gegenwart von Cytosin und Uracil stören den Nachweis nicht. Auch die Gegenwart von Zucker ist ohne Einfluß (7), doch muß das Pyrimidinderivat erst mit Quecksilberchlorid ausgefällt werden.

Die Darstellung des Thymins geschieht nach Kossel und Neumann wie folgt (51): Auf die Nukleinsäure läßt man 5 %ige Schwefelsäure bei 150° zwei Stunden einwirken. Das schwefelsaure Reaktionsprodukt wird durch vollständige Ausfällung mit Phosphorwolframsäure vom Adenin und anderen Produkten befreit. Die vom Phosphorwolframsäureniederschlag abfiltrierte Lösung wird zur Entfernung der Säuren mit Baryt versetzt und das Filtrat durch Quecksilbernitrat in konzentrierter Lösung unter gleichzeitiger Neutralisation mit Natronlauge ausgefällt. Der Quecksilberniederschlag wird unter Druck durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Die durch Kochen vom Überschuß des Schwefelwasserstoffes befreite Flüssigkeit wird mit Ammoniak neutralisiert und die neutrale Lösung mit Silbernitrat gefällt. Das Thymin fällt als Silberverbindung aus. Es wird nach gründlichem Auswaschen in Wasser zerteilt und mit Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzt. Aus der vom Schwefelsilber befreiten Flüssigkeit scheidet sich das Thymin nach dem Eindampfen aus. Eine weitere Darstellungsmethode hat W. Jones ausgearbeitet (36).

Das Methylcytosin

wurde im Jahre 1925 von Johnson und Coghill (42) aus der Tuberkulinsäure isoliert. Es hat die Konstitution des 2.Oxy.5.methyl.6.aminopyrimidins. Es ist 4,5 mal leichter löslich im Wasser wie Cytosin. Durch Desaminierung gibt es Thymin. Es steht also zum Thymin in gleicher Beziehung wie das Cytosin zum Uracil.

$$C_5H_7N_3O = \begin{matrix} N = C\cdot NH_2 \\ | \quad | \\ OC \quad C\cdot CH_3 \\ | \quad || \\ HN - CH \end{matrix} = \text{Methylcytosin.}$$

*

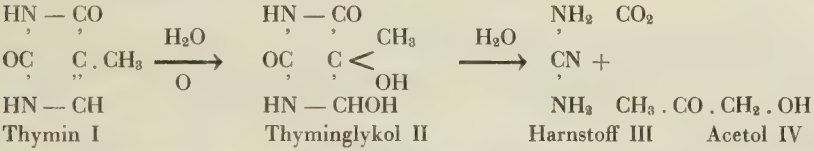
Über den Abbau der Pyrimidinderivate.

I. Abbau in vitro.

Schon im Verlauf der Versuche zur Konstitutionsbestimmung des Thymins im Jahre 1901 erhielt Steudel (88) durch Oxydation des Thymins mit Baryumpermanganat Harnstoff.

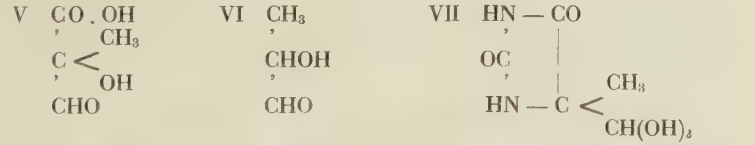
Baudisch und seine Mitarbeiter machten dann 1922 und in den folgenden Jahren große zusammenhängende Versuche über die Oxydation der Pyrimidinderivate. Baudisch und Johnson (8) stellten fest, daß die natürlich vorkommenden Pyrimidine: Thymin, Cytosin und Uracil durch das System Ferosulfat, Natriumbicarbonat und Luft unter Bildung von Harnstoff und unbekannten aliphatischen Verbindungen gespalten werden. Nur die Spaltprodukte des Thymins neben Harnstoff konnten als Acetol und Brenztraubensäure identifiziert werden. Baudisch und Pfaltz (9) verwandten zu Oxydation hauptsächlich aquopentacyanferrosaures Natrium und Luft. Das Komplexsalz zeigte sich wirksamer als das einfache Ferrosalz. Baudisch und Bass (4) ließen verdünnte Jodlösung in Gegenwart von Natriumbicarbonat bei Zimmertemperatur auf Uracil, Thymin, 5.Äthyluracil, 4.Methyluracil und Cytosin einwirken und fanden, daß diese Stoffe unter Bildung von Harnstoff und anderen Verbindungen gespalten werden. Dieselben (5) machten dann zusammenfassende Feststellungen. Thymin wird durch das System Ferrosulfat, Natriumbicarbonat und Luft teilweise zu Harnstoff, Brenztraubensäure und Acetol ($CH_3.CO.CH_2OH$) aufgespalten. Dabei entstehen die beiden letzteren in annähernd gleichen Mengen, Wasserstoffsuperoxyd liefert die gleichen Spaltstücke, aber viel Acetol und

wenig Brenztraubensäure, Natriumpentacyanaquoferroat und Luft dagegen fast nur Brenztraubensäure. Bei der Spaltung durch Jodlösung und Natriumbicarbonat entsteht neben Harnstoff noch Acetol keine Brenztraubensäure. Die Verfasser stellen für die Oxydation des Thymins folgendes Schema auf. Sie nehmen Thyminglykol als Zwischenprodukt an.

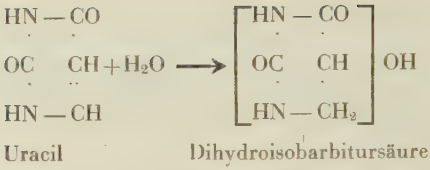


Dieses Schema fast zunächst nur die Bildung von Harnstoff und Acetol ins Auge.

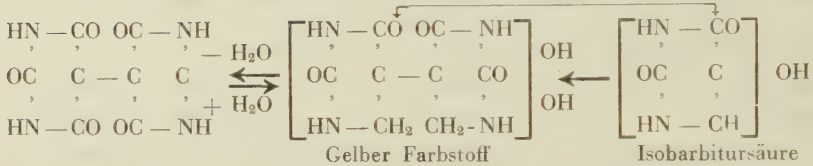
Zur Stützung dieser Annahme machten Baudisch und Davidson (6) folgende Versuche: Es wurde II durch Bromierung von I mit HOBr und Verseifen der Bromverbindung mit Silberoxyd dargestellt. Durch die Einführung der beiden OH-Gruppen wird der Pyrimidinring sehr leicht aufgespalten. Hydrolyse mit Natriumbicarbonat ergab Bildung von CO_2, III und IV. Als Zwischenprodukt nahmen die Verfasser V und VI an. II kann nicht die diskutierte Formel VII zukommen, da bei der Reduktion mit Jodwasserstoff wieder I zurückerhalten wurde.



Bass (2) untersuchte die Einwirkung von Licht auf die Pyrimidinspaltung. Im Lichte einer Quarzquecksilberlampe wirkten Ferrosalze und Luft auf Thymin so ein, daß nach Kochen der Lösung mit Natriumbicarbonat Harnstoff und Brenztraubensäure ohne eine Spur von Acetol resultierten. Das Gleiche gilt in beschränktem Maße auch für die Einwirkung von Sauerstoff ohne Ferrosalze bei gleicher Belichtung, während in reiner Stickstoffatmosphäre keine Spaltung erfolgte. Wird nach Baudisch (3) Cytosin in wässeriger Lösung mit dem System Ferrosulfat, Natriumbicarbonat und Luft behandelt, so entsteht daraus Uracil und Ammoniak. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen $Fe(OH)_3$ bleibt eine farblose Lösung einer stark autoxydablen Substanz, die durch Aufnahme von Sauerstoff in das rote Komplexferrosalz der Isobarbitursäure übergeht. Die weitere Autoxydation wandelt die rote Farbe von der Oberfläche her in Gelb um. Dieser gelbe Farbstoff entsteht aus beiden Pyrimidinen, aber aus dem Cytosin rascher als aus dem Uracil, weil das aus dem Cytosin freiwerdende NH_3 die Reaktion katalysiert. Für die Bildung des gelben Farbstoffes wird folgender Reaktionsverlauf angenommen:



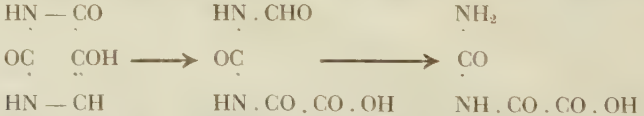
Uracil — Dihydroisobarbitursäure



Gelber Farbstoff — Isobarbitursäure

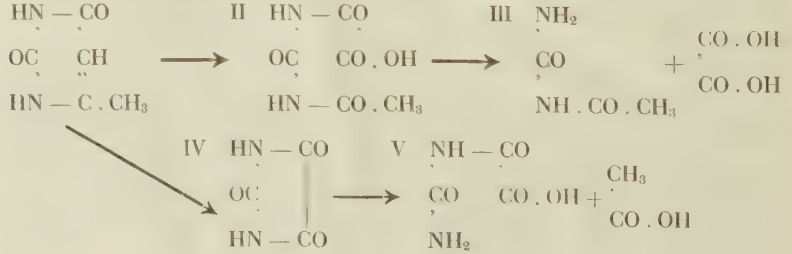
Cerecedo und Schwob (17) stellten ebenfalls Untersuchungen an über die Oxydation von Uracil in vitro. Uracil wird nach diesen Forschern in geringem Grad in der Kälte, in höherem Grad bei Siedetemperatur von H_2O_2 angegriffen, ohne daß Oxydationsprodukte außer Spuren von Harnstoff isoliert werden konnten. In Gegenwart von aktivierender Kohle oxydiert H_2O_2 bei 95—98° Uracil zu Isobarbitursäure, Isodialursäure, Oxalsäure und Harnstoff. Durch Luft und Sauerstoff wurde Uracil auch bei Gegenwart von Holzkohle nicht oxydiert. Eine Oxydation zu Oxalursäure wurde nicht festgestellt.

Offe (81) hat schon 1907 gezeigt, daß bei der Oxydation von Isobarbitursäure mit Permanganat in vitro Formyloxalursäure und Oxalursäure auftreten.



Isobarbitursäure — Formyloxalursäure — Oxalursäure

Die Oxydation des Methyluracils (I) mit 3 Atomen Sauerstoff aus Kaliumpermanganat gibt in der Kälte vorwiegend Acetylharnstoff (III) und Oxalsäure, in der Wärme hauptsächlich Oxalursäure (V) und Essigsäure. Als Zwischenprodukte entstehen bei der Bildung des Acetylharnstoffes Acetoxalursäure (II), bei derjenigen der Oxalursäure Parabansäure (IV).



Johnson und Flint (43) fanden, daß bei der Oxydation von Uracil mit Ozon Formyloxalursäure und Oxalursäure entstehen.

II. Enzymatischer Abbau.

Bei der Pankreasautolyse bildet sich Uracil. Um zu entscheiden, ob die Pankreasenzyme, wie vermutet, das Thymin in Uracil umwandeln können, wurden von Levene (69) 4 g Thymin in 400 ccm einer 5 %igen Natriumkarbonatlösung aufgenommen, mit 300 ccm eines wirksamen Pankreasextraktes vereinigt und nach Zusatz von Toluol und Chloroform 11 Monate der Verdauung überlassen. Nach dieser Zeit konnte nur Thymin nachgewiesen werden und zwar wurden 2,5 g wieder aufgefunden. Jones (37) fand in einer Untersuchung über die bei der Selbstverdauung der Thymusdrüse entstehenden Pyrimidinderivate nur Uracil und schloß, daß Uracil auf Kosten von Cytosin und Thymin gebildet wird, die ja als hydrolytische Spaltprodukte der Thymusnukleinsäure erhalten werden. Mendel und Myers (78) konnten nach Zusatz von Uracil, Thymin und Cytosin zu Extrakten aus Meerschweinchenleber keine Veränderung dieser 3 Stoffe beobachten. Nach R. Iwatsuru und M. Chikano (41) wurden durch faulendes Pankreasgewebe in einem aus Witte'schem Pepton, Traubenzucker und Spuren von Magnesiumsulfat und Natriumphosphat hergestellten, Überschuß von $CaCO_3$ enthaltenden Nährlösung Cytosin bei 37° in 34 Tagen zu ungefähr einem Drittel in Uracil verwandelt. Von den im Körper vorkommenden Aminopurinen- und pyrimidinen Guanin, Adenin und Cytosin wird nach Schmidt (87) nur Guanin durch Kaninchenleberextrakt desaminiert. Adenin und Cytosin dagegen, die ihre Aminogruppe an dem C-Atom 6 besitzen, werden auch nicht spurenweise angegriffen. Jedoch werden durch den gleichen Fermentextrakt sämtliche bekannten Pentoseverbindungen dieser 3 Stoffe mehr oder weniger intensiv desaminiert.

Größere zusammenhängende Untersuchungen über den fermentativen Abbau der Pyrimidine machte Hahn mit seinen Mitarbeitern. Lebende Bierhefe und deren Extrakte (32) desamidieren Cytosin zu Uracil. Dieser Vorgang ist auf die Wirkung einer Cytosindesamidase zurückzuführen. Thymin und Uracil werden weder durch lebende Hefe noch durch Hefeextrakte verändert. Auch durch die Mikroorganismen der Darmflora (Bakterium coli) wird Cytosin unter hydrolytischer NH_3-Abspaltung in Uracil, das nicht weiter angegriffen wird, übergeführt (33). In Versuchen, in denen zu Kulturen von B. coli Cytosin gegeben wurde, konnte Uracil zum Teil schon nach 35 Stunden nachgewiesen werden. In Fortsetzung der früheren Untersuchungen (31) wurde festgestellt, daß Verbindungen der Cytosinreihe durch Hefeextrakte desaminiert werden, Cytosin zu Uracil, 5-Methylcytosin zu Thymin. Nach Hahn (29) enthalten die Hefezellen eine Cytosindesamidase zur Überführung von Cytosin in Uracil.

Ebenso wird durch B. coli Cytosin in Uracil übergeführt, das aber selbst ebenso wenig wie Thymin verändert wird. Organbreie von Warmblütlern sind wirkungslos gegenüber allen Pyrimidinderivaten.

III. Abbau im Organismus.

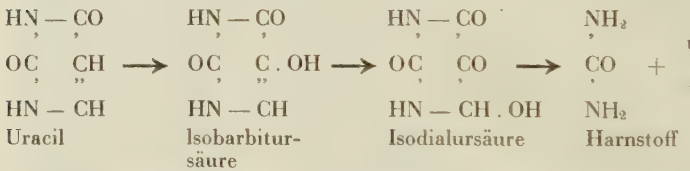
Als Erste untersuchten Wöhler und Frerichs (99) das physiologische Verhalten von Pyrimidinen. Sie verfütterten Gaben von 6 g Alloxantin an Menschen. Von dieser Verbindung konnte im Urin nichts mehr wiedergefunden werden. Die Forscher nahmen einen Abbau dieses Stoffes zu Harnstoff an, da dieser nach Alloxantinverfütterung vermehrt auftrat. Köhne (59) bestätigte diese Ergebnisse. Er konnte nach Verfütterung von 8 g Alloxan oder Alloxantin keinen dieser Stoffe mehr nachweisen. Steudel (89) untersuchte das Verhalten einiger Pyrimidinderivate im Organismus des Hundes. Er verwandte als Versuchstier einen weiblichen Foxterrier von 6200 g Gewicht, dem die Substanzen von je ein Gramm täglich in Hackfleisch gewickelt morgens per os verabreicht wurden. Der Harn wurde täglich zweimal mittels Katheter entnommen, dann eingeengt und auf in Wasser schwerlösliche Stoffe, eventuell nach Extraktion des Harnstoffs mit Alkohol, gefahndet. Bei negativem Ausfall wurde eine Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung bzw. Silbernitrat und Baryt zu erhalten versucht, die dann in der Wärme mit Schwefelwasserstoff zersetzt, heiß filtriert und zur Kristallisation eingeengt wurde. Dabei konnte Methyluracil im Harn reichlich wieder erhalten werden. Verfütterte Nitrouracilkarbonsäure dagegen konnte im Harn nicht mehr gefunden werden, so daß eine Spaltung anzunehmen ist. Nitrouracil ließ sich unverändert leicht aus dem Harn zurückgewinnen. Isobarbitursäure, Isodialursäure, Thymin und 2,6. Dioxypyrimidin erschienen im Harn nicht wieder. Eine Synthese war also in keinem Fall eingetreten. Besonders auffallend ist, daß im Gegensatz zu Thymin (5. Methyl. 2,6. dioxypyrimidin) das nur in der Stellung der Methylgruppe von ihm verschiedene Methyluracil (4. Methyl. 2,6. dyoxypyrimidin) den spaltenden Kräften des Organismus Widerstand leistet. Ebenso wird das Nitrouracil (5. Nitro. 2,6. dioxypyrimidin) vom Tierkörper nicht angegriffen, so daß also die Nitrogruppe in derselben Stellung wie die Methylgruppe den Pyrimidinring vor einer Spaltung mit Erfolg zu schützen vermag.

Luzzatto (75) gab Hunden subcutan Oxalursäure und fand, daß diese vollständig in Oxalsäure umgewandelt und oxydiert wird. Steudel (90) verfütterte mittels Schlundsonde an einen weiblichen Foxterrier von 6600 g Gewicht Hydrouracil. Es konnte im Harn nicht mehr nachgewiesen werden. Verfüttertes Methylsulfuracil erschien im Harn wieder. Imidomethyluracil verschwand, ohne daß im Harn ein charakteristischer Stoff gefunden werden konnte. Sweet und Levene (91) verfütterten an einen Hund mit einer Eck'schen Fistel peroral Thymin in einer Dosis von 6 g und fanden mehr als die

Hälfte unverändert wieder. Nach Verfütterung von 10 g Thymusnukleinsäure konnten Pyrimidine im Harn nicht nachgewiesen werden. Von Mendel und Myers (78) wurde das Schicksal von Thymin, Cytosin und Uracil im menschlichen und tierischen Körper untersucht und zwar wurde das Natriumsalz des Thymins und Uracils und das Chlorhydrat des Cytosins für die Versuche verwendet. Die Verabreichung geschah teils per os, teils intravenös und intraperitoneal. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Hunde. In allen Fällen wurden beträchtliche Mengen des eingeführten Pyrimidins unverändert im Harn wieder ausgeschieden. Eine bemerkenswerte Beeinflussung des Stickstoff-Stoffwechsels wurde nicht beobachtet. Nach Verfütterung von Hefenukleinsäure an ein Kaninchen konnten im Harn keine Pyrimidine entdeckt werden. Auch beim Menschen war nach Hefenukleinsäureverfütterung von Pyrimidinen im Harn nichts nachzuweisen. Nach Versuchen von Underhill und Farrell (93) wirkte Uracil bei Kaninchen parenteral eingeführt nicht auf den Stickstoff-, Kreatin-, Kreatinin-, und Phosphatstoffwechsel. Deuel jr. und Mendel (24) stellten Versuche an über den Stoffwechsel des Thymins. Von 8 g Thymin per os an einen Hund von 5 kg Gewicht gegeben, wurde im Harn 1 g unverändert gefunden; bei einem Hund von 12 kg Gewicht nichts. Nach Verfütterung von 3 g Thymin in Tagesdosen von 0,25 g an den 5 kg-Hund erfolgte kein Anstieg des Restharnstickstoffs, aber steter Anstieg von Harnstoff. In 150 Liter Normalharn war Thymin nicht nachweisbar. Die Forscher sind der Meinung, daß es durch Abbau verschwindet. Deuel jr. (23) verfütterte Thymin und Uracil an Hunde. Ein erheblicher Teil dieser Pyrimidine erschien im Harn wieder. Wurde die gleiche Dosis (1—3 g) in kleinen Mengen auf mehrere Tage verteilt, so blieb der Harn frei von Pyrimidinen. Wie es scheint, findet ein teilweiser Umsatz in Harnstoff statt; denn dieser war im Harn vermehrt. Nach Verabreichung von 50 g Thymusnukleinsäure waren freie Pyrimidine im Harn nachzuweisen. Im normalen Nukleinsäurestoffwechsel finden sich höchstens Spuren von Pyrimidinen im Harn. Nach Wilson (98) wird Hefenukleinsäure an Kaninchen subcutan gegeben vollständig abgebaut unter Zunahme von Harnstoff-N. Uracil, Nukleotid und Nukleosid sind nicht mehr nachweisbar. Im Nukleosidkomplex wird das Uracil zuerst angegriffen und sein N als Harnstoff abgegeben; dann erst wird das große Molekül völlig zerkleinert. Hahn (30) studierte das Verhalten von Cytosin und Uracil bei subcutaner Einverleibung an Kaninchen. Gibt man diesen Tieren 5–6 Tage hintereinander täglich 1,5 g Cytosin oder Uracil subcutan, so werden 80—90 % beider Stoffe unverändert im Urin wiedergefunden. Ob überhaupt ein Abbau eingetreten war, ließ sich aus diesen Versuchen nicht schließen.

Eine große Reihe von interessanten Versuchen über den Abbau der Pyrimidinderivate hat Cerecedo und seine Mitarbeiter seit 1927 und in den folgenden Jahren ausgeführt. Uracil und Thymin wurden an im N-Gleichgewicht sich befindende Hunde verfüttert

(11). Beide Stoffe werden zu Harnstoff abgebaut. Thyminglykol (4,5 . Dioxyhydrothymin) wird ebenfalls abgebaut und ist wahrscheinlich ein intermediäres Produkt beim Abbau des Thymins. Cytosin und 5 . Methylcytosin werden zum Teil unverändert ausgeschieden zum Teil zu Uracil bzw. Thymin desaminiert. Cerecedo und Emerson (16) verfütterten an im N-Gleichgewicht befindliche Hunde die beiden Nukleoside Cytidin und Uridin. Sie werden in kleinen Dosen vollständig abgebaut, wobei aus den Pyrimidinkomplexen Harnstoff entsteht. Im Molekülverband des Cytidins bzw. Uridins wird also das Cytosin bzw. Uracil viel leichter abgebaut als in Form der freien Base. In Gaben von 4—5 g scheint Cytidin den Stoffwechsel der Hunde zu steigern. Die Ribose wird praktisch vollkommen verbrannt. Cerecedo (12) untersuchte weiter den Einfluß der Isobarbitursäure und Isodialursäure auf die Ausscheidung von Harnstoff, Ammoniak und anorganischen Schwefel. Aus der Tatsache, daß auf Zufuhr dieser beiden Substanzen eine kleine Vermehrung der Harnstoffausscheidung eintritt und Uracil selbst zu Harnstoff abgebaut wird, wird geschlossen, daß jene Substanzen als Zwischenprodukte im Abbau des Uracils auftreten und folgendes Schema für diesen Vorgang aufgestellt:



Neben der Harnstoffausscheidung beeinflussen die Isobarbitursäure und die Isodialursäure auch die Ausscheidung des Schwefels. Der anorganische Schwefel sinkt und die Ätherschwefelsäuren steigen entsprechend an.

Bei der Oxydation der Isobarbitursäure mit Permanganat entsteht Formyloxalursäure und Oxalursäure. Diese Stoffe entstehen übrigens auch bei der Oxydation des Harnsäureglykols, des Alloxans und des Allantoins durch Wasserstoffsuperoxyd. Es ist möglich, daß sie auch bei der biologischen Oxydation der Purine und Pyrimidine auftreten. In Versuchen an Hunden (13) ergab sich nach Fütterung von Oxalursäure und Formyloxalursäure ein teilweiser Abbau zu Harnstoff. Bei intravenöser Injektion verhält sich Oxalursäure ähnlich, während Formyloxalursäure giftig wirkt. Es wird folgender Abbauweg für Uracil vermutet: Uracil → Isobarbitursäure → Isodialursäure → Oxalursäure → Harnstoff + Oxalsäure. Da Oxalursäure vielleicht auch bei der Oxydation von Harnsäure entsteht, verbindet diese Substanz den Purin- und den Pyrimidinstoffwechsel. Wird Isobarbitursäure, Isodialursäure und Formyloxalursäure Hunden verfüttert (18), so steigt die Ausscheidung des Harnstoffes. Isobarbitursäure setzt die Ausscheidung des anorganischen

Schwefels herab und erhöht entsprechend die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren. Der neutrale Schwefel verschwindet fast vollständig, wenn größere, und nimmt stark ab, wenn kleinere Mengen von Isobarbitursäure gegeben werden. Ein Teil der Isobarbitursäure wird unverändert ausgeschieden, ein anderer als Ester der Schwefelsäure:

$$\begin{matrix} HN-CO \\ | \quad | \\ OC \quad CO \end{matrix} . HSO_3 .$$
$$HN-CH$$

Auf letzteren wird die Vermehrung der Ätherschwefelsäure zurückgeführt. Isodialursäure und Formyloxalursäure setzten in den Fütterungsversuchen den neutralen Schwefel ebenfalls herab, erhöhten aber nicht die ätherischen Sulfate.

Cerecedo (14) untersuchte auch das Schicksal von Parabansäure, Alloxan und Alloxantin im Organismus des Hundes. Parabansäure wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden, zu einem kleinen Teil scheint sie zu Harnstoff und Oxalsäure abgebaut zu werden. Nach Alloxangaben nimmt die N-Ausscheidung nur wenig zu. Es wird nicht zu Harnstoff abgebaut. Ein Teil wird vielleicht in Verbindung mit Schwefelsäure in der Galle ausgeschieden und ein kleiner Teil zu Alloxantin reduziert, der als Murexid im Harn den Körper verläßt. Die Ausscheidung des anorganischen Schwefels und des Gesamtschwefels nimmt ab; neutraler Schwefel und Ätherschwefelsäuren bleiben unbeeinflußt.

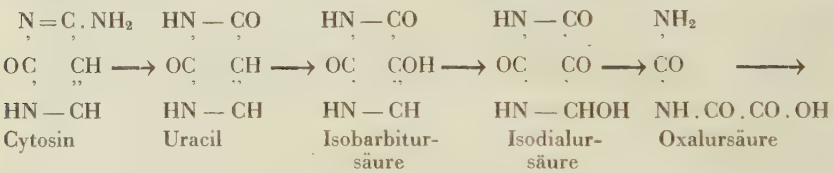
Wird Isobarbitursäure an wachsende Hunde (19) verfüttert, so zeigen sich Unterschiede gegenüber der Isobarbitursäureverfütterung an erwachsene Hunde. Während ein Teil dieser Säure bei erwachsenen Hunden im Harn als Harnstoff erscheint, bleibt bei den wachsenden Tieren die Harnstoffausscheidung auch nach Zufuhr der Säure konstant. Der neutrale Schwefel nahm bei erwachsenen Tieren nach Zufuhr dieser Säure ab, verschwand mitunter sogar vollständig, während bei wachsenden Hunden die Ausscheidung von Neutralschwefel keine Änderung erfuhr. Bei wachsenden und erwachsenen Hunden nahm dagegen die Ausscheidung von Ätherschwefelsäure am Tage nach der Eingabe von Isobarbitursäure zu. Cerecedo und Stekol (20) untersuchten den Abbau der Isobarbitursäure auch beim Menschen. Die Versuche wurden mit einem gesunden Mann und einer gesunden Frau ausgeführt. Die Nahrungsaufnahme erfolgte um 7, 12 und 18 Uhr unter einer guten Kontrolle und entsprach insgesamt 2080 Kalorien täglich. Der Harn wurde von 7—7 Uhr gesammelt und auf Gesamt-N, Harnstoff, anorganischen Schwefel, Ätherschwefel und Gesamtschwefel untersucht. Beim Mann wurde ein Anstieg der Harnstoffausscheidung, ein Sinken der anorganischen Schwefelfraktion und eine dementsprechende Vermehrung des Ätherschwefels gefunden. Die Ergebnisse bei der Frau sind praktisch gleich

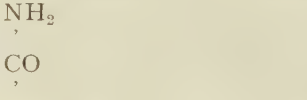
denen beim Mann, doch tritt nach kleineren Gaben der Isobarbitursäure (8,35 statt 10 g) keine deutliche Wirkung auf Neutralschwefel und kein Anstieg der Harnstoffausscheidung auf.

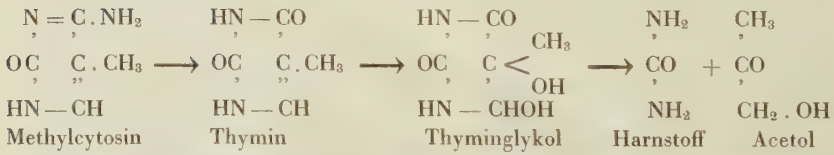
Lawrie und Pirie (63) haben hiermit übereinstimmende Befunde bei Isobarbitursäureverfütterung an Hunden (2,5—3 g). Die Säure wurde schnell mit Sulfat gepaart ausgeschieden. Das Sinken der Neutralschwefelfraktion wurde nicht beobachtet. Der Stoffwechsel der Isobarbitursäure bei Kaninchen (15) entspricht dem beim ausgewachsenen Hund und beim Menschen.

Zusammenfassung.

Nach den vorausgehenden Ausführungen dürfte der Abbau der natürlich vorkommenden Pyrimidine nach folgendem Schema zustande kommen:







Durch Enzyme erfolgt nur eine Desamidierung von Cytosin und Methylcytosin zu Uracil bzw. zu Thymin.

Herrn Professor Dr. phil. et med. A. Hahn möchte ich an dieser Stelle meinen ganz besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, für sein liebenswürdiges und hilfsbereites Entgegenkommen, sowie für die Übernahme des Referates.

Schrifttum.

1. Ascoli: H. S. Z. Bd. 31 S. 161.
2. Baß: I. of Am. Chem. Soc. Bd. 46 S. 190; Chem. Ztbl. 1924, Bd. 1 S. 1537.
3. Baudisch: I. biol. Chem. Bd. 60 S. 155; Ber. ges. Physiol. Bd. 30 S. 191; Chem. Ztbl. 1924, Bd. 2, S. 983.
4. Baudisch u. Baß: I. of Am. Chem. Soc. Bd. 46 S. 181; Chem. Ztbl. 1924, Bd. 1 S. 1537.
5. — I. of Am. Chem. Soc. Bd. 46 S. 184; Chem. Ztbl. 1924, Bd. 1 S. 1537.
6. Baudisch u. Davidson: I. biol. Chem. Bd. 64 S. 233; Ber. d. chem. Ges. Bd. 58 S. 1680; Chem. Ztbl. 1925, Bd. 2 S. 1602.
7. Baudisch u. Deuel: Chem. Ztbl. 1923, Bd. 4 S. 280.
8. Baudisch u. Johnson: Ber. d. chem. Ges. Bd. 55 S. 18.
9. Baudisch u. Pfaltz: I. of Am. Chem. Soc. Bd. 45 S. 2972; Chem. Ztbl. 1924, Bd. 1 S. 1537.
10. Bottomley: Chem. Ztbl. 1919, Bd. 1 S. 93.
11. Cerecedo: I. of biol. Chem. Bd. 75 S. 661; Ber. ges. Physiol. Bd. 45 S. 70.
12. — I. of biol. Chem. Bd. 88 S. 695; Ber. ges. Physiol. Bd. 60 S. 249.
13. — I. of biol. Chem. Bd. 93 S. 269; Ber. ges. Physiol. Bd. 65 S. 592.
14. — I. of biol. Chem. Bd. 93 S. 283; Ber. ges. Physiol. Bd. 65 S. 592; Chem. Ztbl. 1931, Bd. 2 S. 3628.
15. Cerecedo u. Conway: Ber. ges. Physiol. Bd. 89 S. 555.
16. Cerecedo u. Emerson: I. of biol. Chem. Bd. 87 S. 453; Ber. d. ges. Physiol. Bd. 59 S. 92; Chem. Ztbl. 1930, Bd. 2 S. 2402.
17. Cerecedo u. Schwab: I. of Am. Chem. Soc. Bd. 56 S. 277; Ber. d. ges. Physiol. Bd. 82 S. 542; Chem. Ztbl. 1935, Bd. 1 S. 2818.
18. Cerecedo u. Stekol: I. of biol. Chem. Bd. 93 S. 275; Ber. ges. Physiol. Bd. 65 S. 592; Chem. Ztbl. 1931, Bd. 2 S. 3627.
19. Cerecedo u. Stekol: I. of biol. Chem. Bd. 97 S. 60; Ber. ges. Physiol. Bd. 70 S. 299.
20. — I. of biol. Chem. Bd. 100 S. 653; Ber. ges. Physiol. Bd. 75 S. 101.
21. Coghill: Chem. Ztbl. 1931, Bd. 1 S. 3249.
22. Coghill u. Barnés: Chem. Ztbl. 1932, Bd. 1 S. 3307.
23. Deuel jr.: I. of biol. Chem. Bd. 60 S. 749; Chem. Ztbl. 1924 Bd. 2 S. 1947.

24. Deuel jr. u. Mendel: Chem. Ztbl. 1923, Bd. 3 S. 1187; Ber. ges. Physiol. Bd. 19 S. 518.
25. Engelland u. Kutscher: Chem. Ztbl. 1910, Bd. 2 S. 1762.
26. E. Fischer u. Roeder: Ber. d. chem. Ges. Bd. 34 S. 3758.
27. — Ber. d. chem. Ges. Bd. 34 S. 3761.
28. Gulewitsch: H. S. Z. Bd. 27 S. 292.
29. Hahn: Ber. ges. Physiol. Bd. 41 S. 125; Chem. Ztbl. 1927 Bd. 2 S. 2326.
30. — Ber. ges. Physiol. Bd. 41 S. 126.
31. Hahn u. Haarmann: Z. f. Biol. Bd. 85 S. 275.
32. Hahn u. Lintzel: Z. f. Biol. Bd. 79 S. 179.
33. Hahn u. Schäfer: Z. f. Biol. Bd. 83 S. 511.
34. Inouye: H. S. Z. Bd. 48 S. 184.
35. Inouye u. Kotake: H. S. Z. Bd. 46 S. 205.
36. Iones: H. S. Z. Bd. 29 S. 461.
37. — H. S. Z. Bd. 42 S. 42.
38. — H. S. Z. Bd. 42 S. 43.
39. — H. S. Z. Bd. 42 S. 53.
40. Iones u. Read: Chem. Ztbl. 1917, Bd. 2 S. 749.
41. Iwatsuru u. Chikano: Chem. Ztbl. 1924, Bd. 1 S. 1205.
42. Johnson u. Coghill: Ber. ges. Physiol. Bd. 36 S. 251; Chem. Ztbl. 1926, Bd. 1 S. 1189.
43. Johnson u. Flint: I. of Am. Chem. Soc. Bd. 53 S. 1077.
44. Johnson u. Brown: Chem. Ztbl. 1922, Bd. 3 S. 1381; 1923, Bd. 3 S. 564, S. 1371; 1924, Bd. 1 S. 1207.
45. Kiesel u. Belozersky: Chem. Ztbl. 1935, Bd. 1 S. 1725.
46. Kiesel u. Schipizina: Chem. Ztbl. 1935, Bd. 1 S. 1724.
47. Kikkoji: H. S. Z. Bd. 53 S. 414.
48. Kiyoshi Morizawa: Chem. Ztbl. 1928, Bd. 2 S. 2479.
49. Klein u. Beck: Chem. Ztbl. 1935, Bd. 2 S. 2075.
50. Kossel: H. S. Z. Bd. 22 S. 189.
51. Kossel u. Steudel: Ber. d. chem. Ges. Bd. 27 S. 2217.
52. — Ber. d. chem. Ges. Bd. 27 S. 2219.
53. Ber. d. chem. Ges. Bd. 26 S. 2753.
54. H. S. Z. Bd. 37 S. 245.
55. — H. S. Z. Bd. 37 S. 377.
56. — H. S. Z. Bd. 37 S. 378.
57. — H. S. Z. Bd. 38 S. 51.
58. H. S. Z. Bd. 38 S. 53.
59. Köhne: Inganguraldissertation, Rostock 1894 zitiert von Kleiner, I. of biol. Chem. Bd. 11 S. 443.
60. Kutscher: H. S. Z. Bd. 34 S. 117.
61. H. S. Z. Bd. 38 S. 170.
62. Kutscher u. Seemann: H. S. Z. Bd. 35 S. 438.
63. Lawrie u. Pirič: Biochemic. I. Bd. 26 S. 622; Ber. ges. Physiol. Bd. 70 S. 699.

64. Lepeschkin: Chem. Ztbl. 1926, Bd. 1 S. 607.
65. Levene: H. S. Z. Bd. 32 S. 545.
66. — H. S. Z. Bd. 38 S. 80.
67. — H. S. Z. Bd. 39 S. 5 S. 7.
68. — H. S. Z. Bd. 39 S. 134.
69. — H. S. Z. Bd. 41 S. 397.
70. Levene u. Mandel: H. S. Z. Bd. 46 S. 157.
71. — H. S. Z. Bd. 47 S. 141.
72. — H. S. Z. Bd. 49 S. 264.
73. — H. S. Z. Bd. 50 S. 5.
74. Levene u. Stookey: H. S. Z. Bd. 41 S. 404.
75. Luzzatto: H. S. Z. Bd. 37 S. 225.
76. Masaji Kimura: Chem. Ztbl. 1933, Bd. 2 S. 3059.
77. — Chem. Ztbl. 1934, Bd. 2 S. 2993.
78. Mendel u. Myers: Am. J. of Physiol. Bd. 26 S. 77.
79. Miescher: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 37 S. 124.
80. Mochizuki u. Kotake: H. S. Z. Bd. 43 S. 168.
81. Offe: Liebigs Ann. Bd. 353 S. 267; Chem. Ztbl. 1907, Bd. 2 S. 305.
82. Osborne u. Harris: H. S. Z. Bd. 36 S. 107.
83. Pohle: H. S. Z. Bd. 185 S. 14 S. 24.
84. Pollack, Flock u. Bollmann: Chem. Ztbl. 1935, Bd. 1 S. 1085.
85. Schreiner u. Lathrose: Chem. Ztbl. 1912, Bd. 2 S. 1689.
86. Schreiner u. Shorey: Chem. Ztbl. 1911, Bd. 1 S. 507.
87. Schmidt: H. S. Z. Bd. 208 S. 196.
88. Steudel: H. S. Z. Bd. 32 S. 241.
89. — H. S. Z. Bd. 32 S. 285.
90. — H. S. Z. Bd. 39 S. 136.
91. Sweet u. Levene: I. exp. Med. Bd. 60 S. 492.
92. Tomihide Shimizu: Chem. Ztbl. 1921, Bd. 3 S. 492.
93. Underhill u. Farrell: Chem. Ztbl. 1923, Bd. 1 S. 700.
94. Vorbrodt: Chem. Ztbl. 1923, Bd. 3 S. 259.
95. Wheeler u. Johnson: Chem. Ztbl. 1903 Bd. 1 S. 1310.
96. — Chem. Ztbl. 1907 Bd. 2 S. 1087.
97. Willheim u. Grünberg: Chem. Ztbl. 1926, Bd. 1 S. 3236.
98. Wilson: I. of biol. Chem. Bd. 56 S. 215; Ber. ges. Physiol. Bd. 21 S. 240.
99. Wöhler u. Frerichs: Liebigs Ann. Bd. 65 S. 335.

Lebenslauf.

Am 20. März 1909 wurde ich zu Ballertshofen (Oberpfalz) als Sohn des Bauers Georg Sperber und seiner Ehefrau Maria geb. Hollweck geboren. Ab Frühjahr 1915 besuchte ich die Volksschule in Deinschwang. Nach dem Besuche des Alten Gymnasiums in Regensburg und des Hum. Gymnasiums in Burghausen und Rosenheim von 1923 bis 1932 erhielt ich Ostern 1932 das Reifezeugnis des Hum-Gymnasiums in Rosenheim. Ab Sommersemester 1932 widmete ich mich dann an der Universität in München dem Studium der Medizin. Ende Sommersemester 1934 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 18. Dezember 1937 das ärztliche Staatsexamen.